**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Севофлуран** |  | **ФС.2.1.0569** |
| **Севофлуран** |  |  |
| **Sevofluranum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C4H3F7O | М.м. 200,05 |
| [28523-86-6] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-(фторметокси)пропан.

Cодержит не менее 99,97 % севофлурана C4H3F7O.

СВОЙСТВА

**Описание.** Прозрачная бесцветная летучая жидкость.

**Растворимость**. Смешивается с этанолом 96 %, растворим в хлороформе, мало растворим в воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в виде жидкой плёнки, в области от 4000 до 400 см−1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца севофлурана.

ИСПЫТАНИЯ

**Показатель преломления**. От 1,2745 до 1,2760 (ОФС «Показатель преломления (индекс рефракции)»).

**Прозрачность.** Субстанция должна быть прозрачной (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкости»).

**Цветность.** Субстанция должна быть бесцветной (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**Кислотность или щёлочность.** В делительную воронку помещают 20 мл субстанции, прибавляют 20 мл воды, встряхивают в течение 3 мин, оставляют раствор до разделения слоёв. Водный слой переносят в колбу для титрования, прибавляют 1–2 капли бромкрезолового пурпурного раствора 0,1 %. Окраска раствора должна изменяться при прибавлении не более 0,1 мл натрия гидроксида раствора 0,01 М или 0,6 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,01 М.

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

*Раствор внутреннего стандарта.* Диметоксиметан.

*Испытуемый раствор.* В колбу с притёртой пробкой помещают 20 мл субстанции и прибавляют 5 мкл раствора внутреннего стандарта.

*Раствор сравнения А.* В виалу помещают 2 мл этиленхлорида, немедленно закупоривают, прибавляют 20 мкл субстанции, взвешивают, прибавляют 20 мкл раствора внутреннего стандарта. Взвешивают.

*Раствор сравнения Б*. В виалу помещают 20 мл этиленхлорида, прибавляют 20 мкл субстанции. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора этиленхлоридом до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Используют готовый раствор стандартного образца для проверки пригодности (содержит примеси А и В).

Примечание

Примесь А: 1,1,3,3,3-пентафтор-2-(фторметокси)проп-1-ен, [58109-34-5].

Примесь В: 2-метокси-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан, [13171-18-1].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | кварцевая капиллярная 30 м × 0,32 мм, покрытая слоем поли(цианопропил)(3)(фенил)(3)(метил)(94)силоксана, 3 мкм; |
| Детектор | пламенно-ионизационный; |
| Газ-носитель | гелий для хроматографии; |
| Деление потока | 1:20; |
| Скорость потока | 1 мл/мин; |
| Объём пробы | 2 мкл. |

*Температурная программа*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Время, мин | Температура, °C |
| Колонка | 0–10 | 40 |
| 10–26 | 40 → 200 |
| 26–40 | 200 |
| Инжектор |  | 200 |
| Детектор |  | 225 |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор сравнения А, раствор сравнения Б и испытуемый раствор.

Перед инжектированием растворов сравнения промывка шприца осуществляется этиленхлоридом. Перед инжектированием испытуемого раствора промывка шприца осуществляется субстанцией.

*Относительное время удерживания соединений.* Севофлуран – 1 (около 6,6 минут); примесь А – около 0,78; примесь В – около 0,83; внутренний стандарт – около 1,35.

*Идентификация примесей*. Для идентификации пиков используют хроматограмму раствора для проверки пригодности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к готовому стандартному образцу для проверки пригодности (содержит примеси А и В).

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси А и примеси В должно быть не менее 2,0.

Содержание каждой из примесей в процентах *(Х)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{В₁∙0,859∙0,025}{1,52∙F₁} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *0,859* | − | плотность внутреннего стандарта; |
|  | *1,52* | − | плотность севофлурана; |
|  | *B1* | − | отношение площади пика примеси к площади пика внутреннего стандарта на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *F1* | − | фактор отклика на хроматограмме раствора сравнения А. |

Фактор отклика (*F1*) вычисляют по формуле:

$$F\_{1}= \frac{a\_{1}⋅B\_{0}}{a\_{2}} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$B\_{0}$$ | − | отношение площади пика севофлурана к площади пика внутреннего стандарта на хроматограмме раствора сравнения А; |
|  | $$a\_{1}$$ | − | навеска внутреннего стандарта в растворе сравнения А, мг; |
|  | $$a\_{2}$$ | − | навеска субстанции в растворе сравнения А, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь А – не более 0,0025 %;

- примесь В – не более 0,01 %;

- любая неидентифицированная примесь – не более 0,01%;

- сумма примесей – не более 0,03 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (менее 0,0005 %).

**Нелетучий остаток.** Не более 0,01 %. Выпаривают 10 мл (точная навеска) субстанции на водяной бане досуха. Остаток не должен превышать 1,0 мг.

**Вода.** Не более 0,1 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 10 мл (точная навеска) субстанции.

**Фториды.** Не более 2,0 мкг/мл. Определение проводят методом потенциометрии. При проведении испытания используют пластиковую лабораторную посуду.

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 55 г натрия хлорида, 0,5 г натрия цитрата, 350 мл воды. К полученному раствору осторожно прибавляют 75 г натрия гидроксида и перемешивают до растворения. Охлаждают до комнатной температуры и осторожно при перемешивании добавляют 225 мл уксусной кислоты ледяной. Раствор охлаждают до комнатной температуры. Прибавляют 300 мл изопропилового спирта, и доводят объём раствора водой до метки. рН раствора должен составлять 5,0–5,5.

*Испытуемый раствор.* В делительную воронку вместимостью 250 мл помещают 50 мл субстанции, прибавляют 50 мл воды, осторожно встряхивают в течение 3 мин. Раствор оставляют до разделения слоёв жидкостей. Водный слой отделяют. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25,0 мл верхнего водного слоя и доводят объём раствора буферным раствором до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,221 г (точная навеска) предварительно высушенного при 150 °С в течение 4 ч натрия фторида, прибавляют 20 мл воды. К полученному раствору прибавляют 1 мл натрия гидроксида раствора 0,01 М, доводят объём раствора водой до метки. Срок годности – в пластиковом флаконе в холодильнике в течение 2 недель.

*Стандартный раствор А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл стандартного раствора и доводят объём раствора водой до метки. 1 мл полученного раствора содержит около 0,2 мкг фторид-ионов.

*Стандартный раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл стандартного раствора А и доводят объём раствора водой до метки. 1 мл полученного раствора содержит около 0,5 мкг фторид-ионов.

*Стандартный раствор В.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл стандартного раствора А и доводят объём раствора водой до метки. 1 мл полученного раствора содержит около 2,0 мкг фторид-ионов.

*Стандартный раствор Г.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл стандартного раствора Б и доводят объём раствора водой до метки. 1 мл полученного раствора содержит около 5,0 мкг фторид-ионов.

*Контрольный раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мл воды и доводят объём раствора буферным раствором до метки.

*Методика.* Электрод соединяют с рН-метром и устанавливают прибор на измерения в мВ. В мерные колбы вместимостью 50 мл помещают по 25,0 мл испытуемого раствора, стандартного раствора А, стандартного раствора Б, стандартного раствора В, стандартного раствора Г и доводят объём растворов буферным раствором до метки. Каждый раствор переносят в химический стакан вместимостью 100 мл. В каждый раствор последовательно погружают фторселективный индикаторный электрод и хлорсеребряный электрод сравнения и при перемешивании магнитной мешалкой, покрытой тефлоном производят измерение разности потенциалов ионометром или рН-метром.

Строят калибровочный график зависимости разности потенциалов от логарифма концентрации фторид-ионов. По графику находят значение логарифма концентрации (lg С) для испытуемого раствора.

Концентрацию фторид-ионов в испытуемом растворе (*С*) в мкг/мл вычисляют по формуле:

$C=10^{x}$,

где: *х* = lg*С*.

**Микробиологическая чистота.** В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом ГХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Хроматографируют испытуемый раствор.

Содержание севофлурана C4H3F7O в субстанции в процентах (*X*) определяют расчётным методом:

$$X=100-Σр ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$Σр$$ | – | сумма примесей, %. |

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренной светонепроницаемой упаковке (в воздухонепроницаемом контейнере из нержавеющей стали).